

⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 32 03 479 A 1

⑮ Int. Cl. 3:
A61 K 49/04
C 01 F 11/46

⑳ Aktenzeichen: P 32 03 479.2
㉑ Anmeldetag: 3. 2. 82
㉒ Offenlegungstag: 11. 8. 83

DE 32 03 479 A 1

㉑ Anmelder:
Röhm Pharma GmbH, 6100 Darmstadt, DE

㉒ Erfinder:
Rölz, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 6070 Langen, DE

Behördensigntum

⑮ Verfahren zur Herstellung stabiliisierter wäßriger Bariumsulfatsuspensionen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung stabiliisierter wäßriger Bariumsulfatsuspensionen zur röntgenologischen Anwendung, die dadurch gewonnen werden, daß man den Bariumsulfatsuspensionen hochdisperse Kieselsäure zusetzt und die Mischung in den Gelzustand überführt.

(32 03 479)

DE 32 03 479 A 1

wässriger Bariumsulfatsuspensionen

5

- 30

6. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension noch übliche Hilfs- und Zuschlagsstoffe wie physiologisch zulässige Dispersionsmittel, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Aromastoffe, Konservierungsmittel enthalten.
7. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Gesamtheit der nichtwässrigen Bestandteile in der Bariumsulfatsuspension 60 - 80 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtsuspension, ausmacht.
8. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die hochdisperse Kieselsäure in ca. 1/5 ihres Gewichts in Wasser dispergiert und die so erhaltene Dispersion unter Rühren zu einer Dispersion des Bariumsulfats in ca. 40 bis 70 % seines Gewichts in Wasser gibt, gegebenenfalls die Hilfs- und Zuschlagsstoffe unter Rühren zugibt und mit Wasser auf die gewünschte Konzentration auffüllt.

Verfahren zur Herstellung stabilisierter
wäßriger Bariumsulfatsuspensionen

Gebiet der Erfindung

5

Die Erfindung betrifft wäßrige Bariumsulfatsuspensionen insbesondere zur röntgenologischen Anwendung.

Als "positive" (d.h. Röntgenstrahlen stärker als das Gewebe absorbierende) Röntgenkontrastmittel finden in der medizinischen Diagnostik, vor allem jodhaltige Verbindungen und Bariumsulfat, Anwendung. Bariumsulfat eignet sich insbesondere zur röntgenologischen Darstellung des Magen-Darm-Trakts.

10

Stand der Technik

15

Die Technik hat besondere, zur Röntgenographie bestimmte Typen des Bariumsulfats zur Verfügung gestellt. Bei den im Handel befindlichen Typen liegt die durchschnittliche Korngröße im allgemeinen bei 0,5 bis 20 μ , im wesentlichen 1 bis 10 μ . Die Anwendung geschieht in der Regel in Form von wäßrigen Suspensionen. Eine unmittelbar einsichtige Forderung ist dabei, daß sich die Verteilungsfähigkeit der röntgenabsorbierenden Materie beim Stehen nicht irreversibel ändern soll; die Suspension sollte möglichst beständig sein.

20

25

Das Kontrastmittel soll ferner beim Durchgang durch den Magen-Darm-Trakt keine Sedimente bilden. Weiter solle das Mittel möglichst reizlos sein und die Motorik von Magen und Darm weder anregen noch hemmen. Unter den wechselnden Milieubedingungen bei der Magen-Darm-Passage sollte kein Nachdicken oder Koagulieren eintreten.

30

-2-4.

- Die zu fordernde Stabilität der Bariumsulfat-Suspensionen wird vor allem durch die Anwendung von Suspensions-Stabilisatoren (Schutzkolloiden) erreicht. Als Schutzkolloide wurden u.a. Proteine, Pektine, Saponine, Cellulosederivate, Gummi arabicum, Na-Arabinat, Traganth, Kirschgummi, Alginate, untersucht.
- 5 Die in der Praxis angewendeten Suspensionsstabilisatoren (wie Alginate, Gummi arabicum, Pektine, Carboxymethylcellulose, Hydroxiethylcellulose u.ä.) üben eine Verdickungswirkung einerseits zur Einstellung der zur Anwendung gewünschten
- 10 Viskosität, andererseits zur Verringerung der Sedimentationsgeschwindigkeit der suspendierten Bariumsulfatpartikel aus. In Wasser dispergiert bildet Bariumsulfat an sich bereits thixotrope Suspensionen; man beobachtet, daß die Viskosität der mechanisch nicht beanspruchten Suspension höher ist als
- 15 nach dem Rühren.
- Als Handelsformen werden z.B. suspendierbare Pulver angeboten, die sich mit Wasser zu einem klumpenfreien Brei anrühren lassen. Mit Hilfe geeigneter Schutzkolloide bzw. Suspensionsstabilisatoren kann erreicht werden, daß die
- 20 Bariumsulfatsuspensionen trotz eines hohen Gehalts an Bariumsulfat ($>1,3 \text{ g BaSO}_4/\text{ml}$) doch noch relativ dünnflüssig sind, beispielsweise die Konsistenz von Sahne besitzen: Die durch Auflösen von Pulvern ad hoc gewonnenen Suspensionen zeigen jedoch in der Regel keine ausreichende Stabili-
- 25 tät beim Stehen.

- 3/5 -

Aufgabe

- 5 Kommt es bei Bariumsulfat-Suspensionen zur Sedimentation, so agglomerieren die Bariumsulfat-Kristalle zu einem zähen Kristallkuchen, dessen Dichte in Richtung der Sedimentation zunimmt. Derartige Ablagerungen lassen sich allenfalls mit Hilfe von Naßmahl Einrichtungen, jedoch keinesfalls durch Schütteln redispersieren. Selbst wenn man durch Zusatz von Verdickungsmitteln eine äußerst hohe Viskosität der Suspension einstellt (die vom Anwendungsstandpunkt aus ziemlich problematisch zu beurteilen wäre) gelingt es nicht, nach einer gewissen Lagerzeit die Bildung eines derartigen Sedimentationskuchens zu verhindern.
- 10
- 15 Es bestand somit die Aufgabe, wäßrige Suspensionen von Bariumsulfat zur Verfügung zu stellen, bei denen die Bildung der oben beschriebenen Sedimentationskuchen (die sich höchstens unter beträchtlichem Aufwand, beispielsweise durch Naßmahlung wieder resuspendieren lassen) möglichst vollständig vermieden wird.
- 20

Lösung

- 25 Die Aufgabe wird nach dem Verfahren gemäß den Ansprüchen gelöst. Unter der erfindungsgemäß anzuwendenden, pyrogen oder thermisch erzeugten hochdispersen Kieselsäure versteht die Technik solche Kieselsäureprodukte, die durch Flammenhydrolyse bzw. nach dem Lichtbogenverfahren hergestellt worden sind. (Vgl. Ullmanns Encyclopädie der Technischen Chemie, 4. Auflage, Bd. 18, S. 652 u. 653, Verlag Chemie).
- 30

- 4 - 6.

Im allgemeinen hat die hochdisperse "pyrogene" Kieselsäure (Handelsnamen AEROSIL[®], CAB-O-SIL[®]) einen SiO_2 -Gehalt von >99,8 %. Sie ist aus amorphen, kugelförmigen Teilchen, mit in der Regel einem Durchmesser von 5 - 50, speziell
5 0 - 20 nm, aufgebaut. Die Primärteilchengröße von nach dem Lichtbogenverfahren hergestellter Kieselsäure liegt bei 5 - 500 nm. Die Dichte beträgt bei beiden Produkttypen ca. 2,2 g/cm³. Bevorzugt wird die Anwendung der durch Flammenhydrolyse erzeugten pyrogenen Kieselsäure. Hochdisperse Kieselsäure
10 mit einer (nach Adsorptionsmethoden ermittelten) Oberfläche von 130 - 300 g/m² sind untoxisch und physiologisch unbedenklich.

Die erfindungsgemäß hergestellten Bariumsulfatsuspensionen können noch übliche Zuschlagstoffe enthalten. Vorteilhafter-
15 weise enthalten sie physiologisch zulässige Dispersionsmittel, wie z.B. Ligninsulfonsäure, Salze oder Salze von Polycarbon-säuren, wie z.B. Natriumcitrat, in Anteilen von 0,5 bis 4 Gew.-%, bezogen auf das Bariumsulfat. Die Durchführung des Verfahrens geschieht in Anlehnung an die Herstellung von
20 Bariumsulfatsuspensionen in der Technik, in der Regel unter Verwendung von Homogenisierungsvorrichtungen, wie Kolloidmühlen, Perlmühlen oder Dissoziationsmaschinen. Die Suspensionen werden vorteilhaft vor dem Abfüllen in entsprechende Gebinde nochmals homogenisiert, beispielsweise mit Hilfe der o.g.
25 Naßmahlteinrichtungen.

-5-7.

Vorteilhafte Wirkungen

- 5 Durch den Einsatz der pyrogenen oder thermisch erzeugten Kieselsäure in Röntgenkontrastmitteln der oben geschilderten Art, wird die Bildung eines nicht-resuspendierbaren Sedimentationskuchen sicher vermieden. Bei Gegenwart der hochdispersen Kieselsäure bildet das suspendierte Bariumsulfat ein Gel, in dem die Sedimentation nach einiger Zeit (beispielsweise 1 - 2 Wochen) praktisch vollständig zum Stillstand kommt,
- 10 Die Verteilung des Bariumsulfats in dem so gebildeten Gel ist außerordentlich gleichmäßig über die ganze Schichtdicke hinweg verteilt und es treten in der Regel keine verdichteten Ablagerungen am Gefäßboden auf.
- 15 Ein besonders vorteilhafter Anwendungsaspekt der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren gewonnenen Produkte besteht darin, daß das gebildete Gel vor der Anwendung nur kurz geschüttelt zu werden braucht, um in den gewünschten verflüssigten Zustand überzugehen. Das verflüssigte Gel spreitet
- 20 leicht beispielsweise auf den Schleimhäuten. Die Suspension ist somit frei von Agglomeraten, die eine Bewertung von röntgenographisch dargestellter Schleimhautoberfläche stören würde.
- 25 Ein weiterer, unerwarteter Vorteil der erfindungsgemäß herstellbaren Bariumsulfat-Suspensionen besteht darin, daß sie im Gegensatz zu den in der Technik bisher angewendeten Verdickungsmitteln, praktisch temperatur-unempfindlich sind, d.h. sie können sowohl durch Gefrieren verfestigt als auch durch Erhitzen pasteurisiert werden, ohne daß ihre günstigen Eigenschaften unter Anwendungsbedingungen beeinträchtigt würden.
- 30

- 6 - 8.

Die erfindungsgemäß verwendete, hochdisperse Kieselsäure wird im Verdauungstrakt weder abgebaut noch resorbiert. Sie begleitet während der gesamten Körperpassage das Röntgenkontrastmittel und lassen dessen Suspension in ihren Eigenschaften unverändert.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Das erfindungsgemäß hergestellte Röntgenkontrastmittel wird im allgemeinen in flüssiger Form angeboten werden. Vor Anwendung wird der Gelzustand durch mechanische Einwirkung, beispielsweise durch Schütteln, Rühren usw. gebrochen und das Kontrastmittel gegebenenfalls in geeigneter Verdünnung (z.B. bis 50 %) zur röntgenographischen Darstellung des Gastro-Intestinalen Traktes verwendet.

Soweit erforderlich, können dem Röntgenkontrastmittel noch einschlägig verwendete Zusatzstoffe in an sich bekannter Weise zugemischt werden, wie z.B. Saccharose, Sorbit, Bentonit, Cellulose-Derivate, im allgemeinen in Anteilen von 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Bariumsulfat, sowie Geschmackskorrigentien wie Aromastoffe, Konservierungsmittel zur Verhinderung von mikrobiellem Befall usw. Weiter kann der Zusatz von Entschäumern (Silikonentschäumer) in Mengen von ca. 0,06 bis 0,3 Gew.-%, bezogen auf das Bariumsulfat von Vorteil sein. Für Röntgenkontrastmittel, die der Darstellung des Dickdarms dienen, wird vorteilhafterweise Aluminiumlactat in Mengen von ca. 0,8 bis 1,5 Gew.-% Aluminiumlactat (bezogen auf Bariumsulfat) zugesetzt, wegen seiner adstringierenden Wirkung auf die Darmschleimhaut und wegen seines koagulierenden Effekts auf den Schleim, wodurch eine verbesserte Röntgenkontrast-Darstellung erzielt werden kann.

-2-9.

Beispielhafte Ausführung
(zur rektalen Röntgenkontrastdarstellung)

5 2,5 kg einer hochdispersen Kieselsäure (Handelsprodukt
AEROSIL[®]) wird mittels einer Kolloidmühle (Typ Probst & Class)
während ca. 5 Minuten in 12 Liter Wasser dispergiert. Weiter
werden 1,0 kg Natriumligninsulfonat in 26,1 Liter Wasser
dispergiert, danach wird 57,6 kg Bariumsulfat (für Röntgen-
10 zwecke) über eine Kolloidmühle fein verteilt. Anschließend
rührt man die wäßrige Aerosil-Suspension in die Bariumsulfat-
suspension ein und gibt 0,05 kg Sorbinsäure, 0,6 kg Aluminium-
laktat und 0,15 kg Silikonentschäumer dazu. Die so erhaltene
Suspension wird mit Wasser auf 100 kg aufgefüllt, über eine
15 Naßmahleinrichtung homogenisiert und in Einzelgebinde abge-
füllt.

20

25

30